دکتر سوسن قصاییان
دکتر داروساز

ژل‌ها

خلاصه:

ژل‌ها اشکال دارویی منحصر به فردی هستند که بصورت‌های خوراکی و موضعی موارد استفاده فراوانی در درمان دارویی دارند. اگر چه در مصارف پوستی کمتر از کرم‌ها و پمادها مورد استفاده قرار می‌گیرند، برتریهائی نسبت به آنها دارند که در مبحث زیر به برخی اشاره خواهد شد. پس از کاربرد ژل‌ها روی پوست و تبخیر آب آن، فیلم نازکی حاوی دارو بر جای می‌ماند که از آن طریق دارو جذب پوست می‌گردد. استفاده از پایه‌های محلول در آب محدودیت‌های ناشی از کاربرد نیمه جامدهای با پایه چرب را از بین خواهد برد و آنها را بصورت پایه‌هایی ایده‌آل در فرآورده‌های پوستی و آرایشی درخواهد آورد.

ژل‌ها:

ژل‌ها، سیستم‌های نیمه جامدی هستند و فاز پراکنده آنها ذرات معدنی کوچک یا مولکول‌های آلی بزرگ هستند که توسط مایعی دربرگرفته شده‌اند (و یا مایعی به درون آنها نفوذ کرده است). ژل‌هایی که در آنها ماکرومولکول‌ها در سرتاسر مایع به گونه‌ای پخش شده‌اند که هیچ مرز ظاهری بین آنها و مایع وجود ندارد، ژل‌های تک‌فازه نامیده می‌شوند. در حالیکه وقتی توده ژل از فولکول‌های مستقل کوچک تشکیل شده باشد، ژل بعنوان یک سیستم دو فازه طبقه‌بندی

می‌شود و اغلب شیر یا ماگما نامیده می‌شود. ژل‌ها و ماگماها پراکندگیهای کلوئیدی محسوب می‌شوند زیرا ذراتشان دارای ابعاد کلوئیدی می‌باشند. در سیستم‌های کلوئیدی، اندازه ذرات فاز پراکنده حداقل بین ۱۰ الی ۱۰۰ آنگستروم یا ۱ الی ۱۰ نانومتر و حداکثر در حدود چند میکرون می‌باشد.(۱)

بسیاری از ماگماها و ژل‌ها بوسیله رسوب

ژل‌ها سیستم‌های نیمه جامدی هستند که فاز پراکنده آنها ذرات معدنی کوچک یا مولکولهای آلی بزرگ هستند که توسط مایعی دربر گرفته شده‌اند.

فاز پراکنده تهیه می‌شوند، طوری که ذرات ریز با یک ویژگی ژلاتینی بدست آید. رسوب ژلاتینی معمولاً در نتیجه واکنش‌هایی حاصل می‌گردد که در طی آن مواد معدنی محلول تبدیل به مواد نامحلولی می‌شوند و مقدار زیادی آب جذب می‌کنند. ذرات ژلاتینی حاصل، به هم متصل شده و رسوب می‌کنند. بعضی از ماگماها و ژل‌ها نیز بوسیله هیدراتاسیون مستقیم مواد معدنی تهیه می‌گردند.

ژل‌های تک فازه تشکیل شده‌اند از ماکرومولکول‌های آلی که در سرتاسر یک مایع بطور یکنواخت پخش شده‌اند. طوری که هیچ مرز ظاهری بین ماکرومولکول‌های پراکنده و مایع وجود ندارد. فاز منفرد ممکن است از ماکرومولکول‌های صناعی ساخته شده باشد (نظیر کربومر) یا از صمغ‌های طبیعی نظیر تراگاکانت. فرآورده اخیر همچنین موسیلاژ نامیده می‌شود. اگر چه این ژل‌ها معمولاً مائی هستند ولی گاهی فاز پیوسته آنها را الکل‌ها و روغن‌ها نیز ممکن است تشکیل دهند.

ژل‌ها و ماگماها هر دو تیکسوتروپ هستند. وقتی در حالت سکون هستند نیمه جامدند ولی در اثر وارد کردن نیرو بصورت مایع در می‌آیند.

ژل‌های تک فازه بیشتر در داروسازی و تهیه مواد آرایشی بکار می‌روند. علت این مسئله ویژگیهای منحصر به فرد آنهاست که عبارتند از: حالت نیمه جامد، شفافیت بالا، سهولت کاربرد، سهولت پاک شدن و مصرف. ژلها معمولاً آزادسازی سریعتری از دارو در مقایسه با کرم‌ها و پمادها دارند که این سرعت مستقل از میزان حلالیت داروی استفاده شده می‌باشد.(۲)

مکانیسم‌های تشکیل ژل بسیار متنوع بوده و از این میان می‌توان به کریستالیزاسیون، تشکیل پیوندهای هیدروژنی بین مولکولهای آب و عوامل هیدروکسیل یا آمید و... و سایر عوامل موجود در پلیمرهای مختلف از قبیل الکل‌های پلی وینیلیک، پلی ساکاریدها، اکسیدهای پلی‌اتیلن، پلی الکترولیت‌ها و غیره اشاره نمود.

بعنوان مثال کربوپل‌ها یا کربومرها که جزء

کلوئیدهای هیدروفیل محسوب می‌گردند، در آب پراکنده شده و محلول‌های اسیدی نسبتاً کدری ایجاد می‌کنند. اگر محلول‌های فوق توسط بازهای قوی نظیر هیدروکسید سدیم یا آمین‌هایی نظیر تری‌اتانول‌آمین و یا بالاخره توسط بازهای کانی ضعیف نظیر هیدروکسید آمونیوم خنثی گردند، قوام محلول‌ها افزایش یافته و از کدورت آنها کاسته می‌گردد.

پلی وینیل الکل ژل‌هایی را تشکیل می‌دهد که خیلی سریع خشک می‌شوند. فیلم باقیمانده قوی و پلاستیک است و تماس خوبی بین پوست و دارو ایجاد می‌کند.

در محیط اسیدی قسمت کوچکی از عوامل کربوکسیل موجود در زنجیر پلی‌مر جدا شده و کلاف قابل انعطافی تشکیل می‌شود. افزودن یک قلیا سبب می‌شود که عوامل بیشتری جدا شده و وجود نیروهای دافعه الکتروستاتیک بین مناطق باردار، باعث انبساط مولکول‌ها و افزایش سختی و قوام سیستم و بالاخره تشکیل ژل می‌شود. با این وصف اگر مقدار قلیا زیاتر از حد مورد لزوم باشد قوام ژل کاهش خواهد یافت زیرا کاتیون‌ها سبب مخفی نمودن عوامل هیدروکسیل و پوشش این عوامل گردیده و روی این اصل، نیروهای دافعه کاهش می‌یابند. بالاخره مکانیسم دیگر مربوط به وجود اتصالات شبکه‌ای در پلیمر می‌باشد. بدین ترتیب که ذرات متورم ماکروسکوپی کربومرها که در نتیجه جذب آب تشکیل یافته‌اند، بصورت ژل درمی‌آیند.(۱)

مواد ژله کننده یا هیدروکلوئیدهای آلی هستند یا مواد معدنی هیدروفیل. این مواد همچنین عوامل سوسپانسیونه کننده و امولسیون کننده نیز هستند. ویسکوزیته ژل تولید شده متغیر است. ژل‌های با ویسکوزیته کم بعنوان جانشین‌های ترشحات بدن نظیر بزاق مصنوعی و اشک مصنوعی استفاده می‌شوند. ژل‌های با ویسکوزیته کمی بیشتر بعنوان لوبریکانت برای کاتترها و وسایل جراحی و یا پایه‌های داروهای پوستی بکار می‌روند. تمامی ژل‌ها باید عاری از میکروب باشند و آنهاییکه مصرف چشمی و جراحی دارند باید استریل باشند.

■ برخی از مواد ژله‌کننده عبارتند از:

تراگاکانت: نسبت به تجزیه میکروبی حساس است و همچنین در شرایط خارج از pH =۴/۵-۷ فرمولاسیون باید شامل یک عامل پراکنده کننده نظیر الکل، گلیسرول یا یک روغن فرار باشد. معمولاً با غلظتهای ۵-۲٪ بکار می‌رود.

سدیم آلژینات: ویسکوزیته ژلهای آلژینات استاندارد شده‌تر از تراگاکانت هستند.

غلظت ۱/۵٪ ژل‌های مایع تولید می‌کند و ژل ۱۰-۵٪ برای حامل‌های پوستی مناسب است.

ژل‌های آلژینات همچنین به عوامل پراکنده‌کننده نظیر گلیسرول در فرمولاسیون احتیاج دارند.

پکتین: ژل‌های پکتین برای محصولات اسیدی مناسبند. به آلودگی میکروبی حساس هستند، در اثر تبخیر آبشان را از دست می‌دهند و احتیاج به یک مرطوب‌کننده دارند. پکتین با عوامل ژله‌کننده دیگر نظیر سدیم کربوکسی متیل سلولز و ژلاتین بکار می‌رود.

نشاسته: ژل‌های نشاسته بعنوان پایه‌های پوستی خیلی کم بکار می‌روند. موسیلاژ تهیه شده با آب به تنهایی، در اثر تبخیر آب از دست می‌دهد. این ژل به آلودگی میکروبی حساس است.

ژل‌ها و ماگماها هر دو تیکسوتروپ هستند. وقتی در حالت سکون هستند نیمه جامد و در اثر یک نیرو بصورت مایع در می‌آیند.

ژلاتین: در غلظتهای ۱۵-۲٪ یا بیشتر تشکیل ژل می‌دهد. ژلاتین به تنهایی بندرت بعنوان پایه پوستی بکار می‌رود و بیشتر با پکتین و سدیم کربوکسی متیل سلولز بکار می‌رود.

مشتقات سلولز: مشتقات سلولز ژل‌های طبیعی با ویسکوزیته پایدار ایجاد می‌کنند. مقاومت خوب در مقابل حمله میکروبی، شفافیت بالا و یک فیلم خوب قوی وقتی که روی سطح پوست خشک می‌شوند ایجاد می‌نمایند و به همین علت زیاد مورد استفاده قرار می‌گیرند. متیل سلولز در غلظت ۵-۳٪ ژل‌های خوبی تولید می‌کند. سدیم کربوکسی متیل سلولز بهتر حل می‌شود و در غلظت‌های ۶/۵-۵٪ ژل‌های لوبریکانت تولید می‌کند که ویسکوزیته متوسطی دارند و ژل‌های پوستی معمولاً با غلظت‌های بالاتر تهیه می‌شوند. ژل‌های تولید شده از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز در محصولات چشمی بکار می‌روند.

کربومر یا کربوکسی پلی متیلن پلیمری است با وزن مولکولی بالا از اسید اکریلیک شامل ۵۶ تا ۶۸٪ اسید کربوکسیلیک (pH حدود ۳). فرآورده خنثی شده با هیدروکسیدهای قلیایی یا آمین‌ها بخوبی در آب، الکل و گلیسیرین حل می‌شود. ژل‌های کربومر خنثی شده بعنوان پایه لوبریکانیت (۳-۱٪) و در فرآورده‌های پوستی (۵٪- ۰/۵) بکار می‌روند. این ژل‌ها شفاف هستند.

پلی وینیل الکل: ژل‌هایی را تشکیل می‌دهد که خیلی سریع خشک می‌شود. فیلم باقیمانده قوی و پلاستیک است و تماس خوبی

بین پوست و دارو ایجاد می‌کند. غلظت لازم معمولاً بین ۱۰ تا ۲۰٪است.

خاکهای معدنی: ژل‌های حاوی ۷-۲۰٪ بنتونیت بعنوان پایه‌های پوستی استفاده می‌شوند. این ژل‌ها ظاهر خوبی دارند. پس از خشک شدن باقیمانده پودری روی پوست تشکیل می‌شود که نسبت به سایر ژل‌ها مزیت بیشتری برای استفاده روی پوست به آن می‌دهد. توزیع یکنواخت خاکها خیلی آسان است اگر چه pH (حدود ۹) برای کاربرد روی پوست ایده‌آل نیست و ویسکوزیته بوسیله pH تغییر می‌کند.

■ **سایر افزودنی‌ها در فرمولاسیون ژل‌ها:**

مرطوب کننده‌ها: از دست دادن آب می‌تواند بسرعت ژل را خشک کند. مرطوب‌کننده‌هایی نظیر گلیسرول، پروپیلن گلیکول یا محلول سوربیتول به این منظور اضافه می‌شوند.

محافظت کننده‌ها: تمام ژل‌ها محتوای آبی زیادی دارند و بنابراین باید از نظر میکروبی محافظت شوند. محافظت کننده‌ها باید با عوامل ژله‌کننده سازگار باشند.

متیل و پروپیل هیدروکسی بنزوات به تنهایی یا همراه با محافظت کننده‌های دیگر برای ژل‌های شامل تراگاکانت، سدیم آلژینات، پکتین، سدیم کربوکسی متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و کربومر مناسب است. غلظتهای مناسب برای استرمتیل ۰/۲-۰/۱٪ و برای استرپروپیل ۰/۰۵-۰/۰۲٪ است.

ژل‌های پکتین و آلژینات بعلت اسیدی بودن بوسیله کلروکروزل (۰/۲-۰/۱٪) یا بنزوئیک اسید (۰/۲٪) محافظت می‌شوند. بنزالکونیوم کلراید (۰/۰۱ W/V٪) برای متیل سلولز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و نیترات فنیل مرکوریک (۰/۰۰۱٪) برای ژل‌های متیل سلولز استفاده می‌شود. استات کلرهگزیدین (۰/۰۲٪) برای ژل‌های پلی وینیل الکل بکار می‌رود.

عوامل شلات کننده:

بازها و داروهای حساس به فلزات سنگین بوسیله یک عامل شلات کننده نظیر EDTA حمایت می‌شوند.(۳)

منابع:

1- Ansel, H.C. Introduction to Pharmaceutical Dosage forms, 4th Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, PP. 230-232, 1985.
2- Nairn, J.G. In: Remington's Pharmaceutical Sciences (Caennaro A.R.), 18th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, PP. 1539-1540, 1990.
3- Collett, D.M. In: Pharmaceutical Practice (Collett D.M. and Avlton M.E.), 4st Ed., Churchill Livingstone Press, NewYork, PP. 127-130, 1990.